

REC'D 30 AUG 2004

WIPO

PCT

ROYAUME DE BELGIQUE



Il est certifié que les annexes à la présente sont la copie fidèle de documents accompagnant une demande de brevet d'invention tels que déposée en Belgique suivant les mentions figurant au procès-verbal de dépôt ci-joint.

Bruxelles, le -8-8-2004

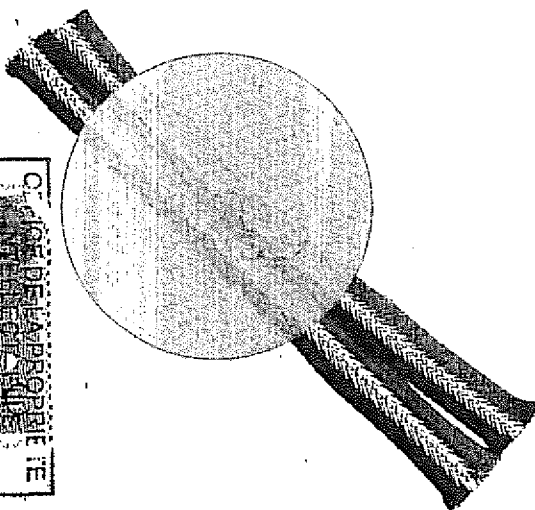
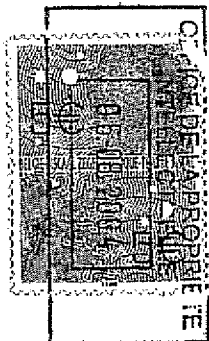
Pour le Directeur de l'Office
de la Propriété industrielle

Le fonctionnaire délégué,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'L. Wuyts'.

L. WUYTS
CONSEILLER

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



SERVICE PUBLIC FEDERAL
ECONOMIE, P.M.E.,
CLASSES MOYENNES & ENERGIE

PROCES-VERBAL DE DEPOT D'UNE
DEMANDE BREVET D'INVENTION

Régulation et
Organisation des marchés

N° 2003/0248

Office de la Propriété Intellectuelle

DEMANDE RETIREE

Aujourd'hui, le 17/04/2003 à Bruxelles, 13 heures 50 minutes

en dehors des heures d'ouverture de bureau de dépôt, l'OFFICE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE a reçu un envoi postal contenant une demande en vue d'obtenir un brevet d'invention relatif à FORMULATIONS FLOTTANTES ET AUTRES.

introduite par MESSADEK Jallal

agissant pour : MESSADEK Jallal
Place des Béguinages, 2
B-4000 LIEGE

En tant que ☐ mandataire agréé
☐ avocat
☐ établissement effectif du demandeur
☒ le demandeur

La demande, telle que déposée, contient les documents nécessaires pour obtenir une date de dépôt conformément à l'article 16, § 1er de la loi du 28 mars 1984.

Le fonctionnaire délégué,



F. VERSTRAELEN.

Bruxelles, le 17/04/2003

2003/0248

DEMANDE RETIREE

1

FORMULATIONS FLOTTANTES ET AUTRES

Le but de la présente invention est une forme à libération contrôlée flottante destinée à libérer au moins une bétaine après administration orale. L'administration orale d'une bétaine contenue dans une forme pharmaceutique solide, semi solide ou liquide à libération contrôlée permettant d'obtenir les taux sanguins désirés et de les maintenir stables pendant une période prolongée. Le but de la présente invention est une forme matricielle flottante destinée à augmenter le temps moyen de résidence gastrique au moins d'une bétaine afin d'en améliorer la biodisponibilité, d'augmenter le passage de cette bétaine vers le sang et permettre le contrôle prolongé des profils plasmatiques. Le but de la présente invention est également un procédé et/ou un système permettant la réalisation d'au moins un des points suivants:

15

- a) d'augmenter le temps de résidence dans le tractus gastro-intestinal d'au moins une bétaine
- b) de contrôler et/ou augmenter en fonction du temps le relargage d'au moins une bétaine vers le flux sanguin
- 20 c) de contrôler et/ou augmenter la quantité relarguée d'au moins une bétaine vers le flux sanguin
- d) de contrôler et/ou augmenter la biodisponibilité d'au moins une bétaine

25 **Etat de la technique**

Les bétaines $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+ - (\text{CH}_2)_n - \text{COO}^-$ n étant un entier de 1 à 5, sont des molécules connues pour leurs propriétés osmoprotectrices ainsi que pour ses utilisations cosmétiques et pharmaceutiques. Diverses applications pharmaceutiques de la bétaine sont connues et en particulier l'utilisation de la bétaine pour le traitement de l'homocystinurie. L'homocystinurie est due à des

30

taux élevés d'homocystéine dans le plasma des patients atteints. L'administration de la bétaine permet d'abaisser la concentration d'homocystéine dans le sang. Les patients homocystinuriques pour près de la moitié sont traités avec de hautes doses orales de bétaine de 6 gr. à 20 gr. par jour. Ces doses élevées de bétaine sont
5 nécessaires afin d'atteindre des concentrations plasmatiques chez les patients de l'ordre de 200 à 400 $\mu\text{Mol/L}$ (An indirect response model of homocysteine suppression by betaine: optimising the dosage regimen of betaine in homocystinuria, Angela Matthews et al, Br J Clin Pharmacol, 54, 140-146).

10 Après administration orale la biodisponibilité absolue de la bétaine apparaît comme étant très faible de l'ordre de 10 à 15 % (Schwahn BC et al: Pharmacokinetics of oral betaine in healthy subjects and patients with homocystinuria. Br J Clin Pharmacol 2003 Jan;55(1):6-13).

15 La bétaine pour traiter l'homocystinurie est disponible sous la forme d'un médicament le Cystadane®. La posologie habituelle chez les patients adultes et les jeunes patients est de 6 grammes par jour, administrés par voie orale, en doses fractionnées de 3 grammes, deux fois par jour. La quantité prescrite de Cystadane® (poudre anhydre de bétaine pour solution orale) devrait être calculée
20 au moyen de la cuillère à mesurer fournie (la mesure à niveau unique de 1,7 cc est égale à 1 gramme de poudre anhydre de bétaine) et ensuite dissoute dans 4 à 6 onces d'eau, de jus, de lait ou de lait maternisé ou mélangée à des aliments pour ingestion immédiate (Monographie du Cystadane®). On ne connaît pas d'autres méthodes d'administration par voie orale de la bétaine et il apparaît que les
25 grandes quantités prescrites (jusqu'à 20 grammes par jour) reflètent la faible biodisponibilité de la bétaine.

Lorsque l'on se penche sur les profils plasmatiques de la bétaine après administration par voie orale chez l'humain, il apparaît que celle-ci se retrouve très
30 vite dans le sang pour être rapidement distribuée dans différents organes. Cette rapide baisse du taux de bétaine dans le sang n'est pas désirable eu égard au fait

que ses principaux sites d'action se situent dans la circulation. D'autre part la bétaine est naturellement présente dans les liquides physiologiques et n'est donc pas un xénobiotique. Etant de bas poids moléculaire et naturellement présente dans le corps on pouvait s'attendre à une meilleure biodisponibilité. D'autre part des études menées quant au site d'absorption de la bétaine dans le tractus gastro-intestinal laissent apparaître que la bétaine est absorbée par le duodénum et le jéjunum (H. Kettunen et al, Intestinal uptake of betaine in vitro and the distribution of methyl groups from betaine, choline, and methionine in the body of broiler chicks. Comparative Biochemistry and Physiology Part A 128 2001 269_278).

Il semble donc que la cause de la faible biodisponibilité orale de la bétaine au niveau intestinal soit bien due à une résorption essentiellement limitée au niveau des parties les plus proximales de l'intestin grêle. Une autre cause limitative pourrait être la saturation intestinale, ce qui entraîne le fait que la bétaine au-delà d'un certain seuil ne puisse plus être absorbée. Dès lors l'utilisation de formes flottantes semble bien la meilleure voie possible pour optimiser la résorption intestinale de cette substance. L'autre voie consisterait à augmenter l'adhérence de la bétaine au tractus gastro-intestinal afin de prolonger sa résidence à l'intérieur dudit tractus.

20 But de l'invention

Au vu des propriétés pharmacologiques remarquables des bétaines, notamment découvertes par l'inventeur et décrites dans les demandes de brevets WO 00/ 51596, WO 02/ 062322 et PCT/ IB 02/ 04923 dont le contenu et les revendications sont incorporés et revendiqués dans la présente demande, ainsi que les publications "Betaine supplementation decreases plasma homocysteine concentrations but does not affect body weight, body composition, or resting energy expenditure in human subjects Ursula Schwab et al , Am J Clin Nutr 2002;76:961" où la bétaine réduit la pression sanguine, notamment la pression diastolique, ainsi que dans la publication "Betaine, a Promising New Agent for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis: Results of a Pilot Study Manal F.

DEMANDE RETIREE

Abdelmalek et al, The American Journal Of Gastroenterology Vol. 96, No. 9, 2001'' où la bétaine permet de traiter certaines formes d'hépatite, il était intéressant de disposer d'une formulation thérapeutique par voie orale destinée à augmenter la biodisponibilité absolue de la bétaine afin de réduire la quantité
5 ingérée tout en maintenant des taux plasmatiques constants de bétaine pendant des périodes prolongées.

La présente invention décrit ces formes et méthodes notamment, l'utilisation de formes flottantes ayant une densité inférieure à celle des sucs gastriques. On attend
10 des formes flottantes qu'elles se maintiennent durablement au-dessus du contenu stomacal et augmentent par conséquent la biodisponibilité des principes actifs absorbés dans la portion proximale du tractus. Ces formes représentent également le véhicule approprié des principes actifs devant agir localement dans l'estomac nommément au moins une bétaine.

15 Les formes pharmaceutiques revendiquées peuvent également appartenir à la classe des matrices hydrophiles monolithiques. Ces formes matricielles sont non-désintégrant et non-digérables. La formulation homogène, contenue au départ dans une capsule de gélatine dure, est préparée à partir d'un ou plusieurs
20 polymères hydrophiles. Ce type de polymère s'hydrate progressivement au contact de l'eau, gonfle et construit une barrière gélifiée superficielle. La présente invention revendique l'utilisation de tout polymère connu et utilisé par l'état de la technique pour réaliser une forme pharmaceutique avantageusement solide à libération contrôlée et/ou une forme flottante pouvant être matricielle ou non
25 destinée(s) à libérer au moins une bétaine après administration orale, de préférence une forme flottante à libération contrôlée. Au moins une bétaine en tant que principe actif est libérée de la matrice, de manière contrôlée et prolongée, principalement par diffusion et érosion en surface.

30 Le terme bétaine et/ou bétaines dans le champ de la présente invention fait référence aux bétaines décrites et revendiquées dans les applications WO 00/

51596, WO 02/ 062322 et PCT/ IB 02/ 04923 de l'inventeur dont les textes et revendications sont inclus et revendiqués dans la présente invention. Les bétaines ainsi que les combinaisons de bétaines entre elles, et les combinaisons de bétaines avec d'autres molécules décrites dans ces applications, pourront dans le champ de la présente invention être formulées, manufacturées, synthétisées, combinées et présentées selon l'invention en une forme flottante à libération contrôlée ou non.

La forme flottante à libération contrôlée peut également être bicoque, une couche contenant au moins une bétaine et l'autre couche destinée à augmenter la flottabilité de ladite forme. La forme flottante à libération contrôlée peut également être multicouches, c'est-à-dire comportant plusieurs couches d'au moins une bétaine séparées par plusieurs couches destinées à augmenter la flottabilité de ladite forme, ces dernières pouvant ou non comporter des indices de dissolution différents et/ou réagir à des pH différents et/ou avoir des indices de relargage d'au moins une bétaine vers le milieu différents.

La forme flottante à libération contrôlée peut également être multicouches c'est-à-dire comportant plusieurs couches d'au moins une bétaine séparées par plusieurs couches destinées à augmenter la flottabilité de ladite forme, ces dernières pouvant ou non comporter des indices de dissolution différents et dans un aspect particulier de l'invention pouvant contenir un autre agent thérapeutique que la bétaine. Cet agent thérapeutique pouvant être à libération contrôlée ou immédiate et/ou sous une forme flottante ou non.

La forme flottante, comprenant au moins une couche de libération d'au moins une bétaine et au moins une autre couche destinée à augmenter la flottabilité de ladite forme, étant destinée à augmenter le temps de résidence gastrique d'au moins une bétaine afin que substantiellement cette bétaine soit libérée dans le tractus gastro-intestinal pendant une période étendue.

Dans un aspect de l'invention, la forme flottante comprendra tout polymère physiologiquement acceptable, de préférence un polymère hydrophile, qui au contact des liquides et/ou des fluides gastriques formera une barrière gélatineuse et/ou une barrière gélifiée dont la densité sera inférieure à celle des fluides gastriques et/ou du contenu gastrique. La composition destinée à délivrer au moins
5 une bétaine pouvant être sous forme de capsules, de microcapsules, de comprimés, de tablettes, de liquide, de gel ou de paillettes.

Dans un aspect de l'invention, la forme flottante comprendra tout polymère
10 physiologiquement acceptable qui pourra être séparé d'une bétaine par un film barrière non ionique.

Dans un aspect de l'invention, la forme flottante comprendra tout excipient connu de l'homme de l'art qui permet une meilleure absorption gastro-intestinale tels que les sels de bicarbonate, de sodium, de phosphate, etc., ainsi que leurs précurseurs,
15 esters et sels pharmaceutiquement acceptables.

Dans un autre aspect de l'invention les bétaines pourront être synthétisées avec ces excipients, connus selon l'état de la technique, pour augmenter l'absorption gastro-intestinale ainsi que la biodisponibilité.
20

Dans un autre aspect de l'invention les bétainés pourront être synthétisées ou combinées avec toutes les substances et excipients, connus selon l'état de la technique, pour augmenter l'adhérence aux parois gastro-intestinales.

25

Manières de réaliser l'invention

Dans la présente invention les formes flottantes à libération(s) contrôlée(s) destinées à libérer au moins une bétaine après administration orale pourront
30 utiliser d'une manière non limitative les formes et techniques décrites dans les documents suivants incorporés ici comme référence:

DEMANDE RETIREE

- les formes décrites dans les US Patent. N°. 4,871,548; 4,767,627; 5,443,843; 5,007,790; 5,582,873; 4,851,232; WO 99/07342. Dans ces documents, les celluloses hydroxyalkylées sont utilisées comme agents gonflants afin d'augmenter le temps de résidence. Ces formes pourront être utilisées selon la présente invention afin de libérer de manière contrôlée au moins une bétaine.
- une autre possibilité pour étendre le temps de résidence dans l'estomac sera de produire des formes flottantes. Celles-ci flottent sur les contenus de l'estomac et, parce que le pylore est localisé dans la partie plus basse de l'estomac, ne sont pas déchargées dans le petit intestin pour une très longue période. Divers procédés sont connus pour produire telles formes. Ainsi, il est possible d'incorporer des substances qui ont une basse densité, tels que, par exemple des graisses, des huiles ou des cires. De telles formes sont décrites dans EP 198769, US Patent. No 4,424,235, US Patent. No 3,343,47, US Patent. No 3,014,98, et BE 839604. Ces formes pourront être utilisées selon la présente invention afin de libérer de manière contrôlée au moins une bétaine.
- Les mélanges dans DE 3527852 qui décrit des mélanges gras contenant qui sont emballés dans une capsule et sont chauffés pour solidification. Ces formes pourront être utilisées selon la présente invention afin de libérer de manière contrôlée au moins une bétaine.
- Les formes enrobées telles que produites dans US Patent. No 4,814,179 où les formes sont refroidies, mises en forme et séchées. Ces formes pourront être utilisées selon la présente invention afin de libérer de manière contrôlée au moins une bétaine.
- Une autre méthode consiste en l'utilisation des gaz issus des sels d'acide carbonique. Ceci signifie que ces sels sont incorporés avec le gel dans les formes de dosage et, après l'exposition à l'acide gastrique du CO₂ est produit qui gonfle la forme, réduit sa densité et entraîne sa flottaison. Dans ce cas on peut incorporer des acides physiologiquement tolérés tels que,

2003/0248

DEMANDE RETIREE

8

par exemple, l'acide citrique, acide ou tartrique. Ces préparations sont emballées dans les capsules de gélatine dures ou douces et sont décrites dans le GB 2283172 et GB 2283171 et peuvent servir à libérer au moins une bétaine. Ces formes pourront être utilisées selon la présente invention afin de libérer de manière contrôlée au moins une bétaine.

5 - La production de tablettes et comprimés est décrite dans WO 99/45887 et US Patent. No 4,167,558. La production de tablettes bicouches est décrite dans les US Patent. No 4,140,755. Ces tablettes produisent un gel après dissolution, gel qui flotte dans l'estomac et libère les principes actifs, ici au moins une bétaine. Ces formes pourront être utilisées selon la présente invention afin de libérer de manière contrôlée au moins une bétaine.

10 - Les préparations dans lesquelles les couches formant les revêtements sont appliquées à un noyau capable de dégager du CO₂. Dans certains cas, le revêtement lui-même contient un sel d'acide carbonique. De telles préparations sont décrites dans EP 235718, US Patent. No 4,101,650, et WO 99/49868 et peuvent servir à libérer de manière contrôlée au moins une bétaine. Ces formes pourront être utilisées selon la présente invention afin de libérer de manière contrôlée au moins une bétaine.

15 - Les poudres qui comprennent le principe actif, un hydrocolloïde, un polymère pH dépendant, un binder le tout étant emballé dans une capsule sont décrites dans US Patent. No 5,169,638. Ces formes pourront être utilisées selon la présente invention afin de libérer de manière contrôlée au moins une bétaine.

20 - US Patent. No 5,232,704 décrit des formes consistant en 2 couches, celle contenant le principe actif, et une autre couche responsable de la flottaison. Un tel système pouvant servir à délivrer au moins une bétaine et comportant une couche contenant le principe actif, et une autre couche responsable de la flottaison. Ce système pouvant également s'appliquer à des formes multicouches où plusieurs couches responsables de la flottaison pourra être utilisé pour la bétaine en enrobant successivement

25

30

2003/0248

DEMANDE RETIREE

9

plusieurs couches d'au moins une bétaine ou comprenant au moins une bétaine.

5 Les formes aérogels, les mousses et microcapsules contenant de l'air telles que décrites dans WO 96/25950, EP 326816, et WO 95/05809 peuvent également servir dans le cadre de la présente invention. Ces formes pourront être utilisées selon la présente invention afin de libérer de manière contrôlée au moins une bétaine.

10 WO 0990112 décrit des préparations pharmaceutiques effervescentes comprenant un ou des excipients effervescents et plusieurs unités individuelles comprenant un composé pharmaceutiquement actif et optionnellement des excipients où les unités sont fournies avec un système engendrant la flottaison, ledit système comprenant au moins deux couches de revêtement, l'une engendrant un gaz et l'autre couche étant une couche de barrière comprenant le gaz engendré. Un tel système pouvant servir à
15 délivrer au moins une bétaine. Ces formes pourront être utilisées selon la présente invention afin de libérer de manière contrôlée au moins une bétaine.

20 WO 02102415 décrit une composition pharmaceutique flottante, qui comprend un ou plusieurs agents thérapeutiques, ici au moins une bétaine, une enveloppe gélifiée obtenue à partir d'une poudre issue des semences de *Sativum Lepidium*, un ou plusieurs activateurs d'absorption, un ou plusieurs composés générateurs de gaz et des excipients pharmaceutiquement acceptables. Les activateurs d'absorption pouvant être
25 de la gomme de xanthan, de la gomme de karaya ainsi que des composés similaires. La composition destinée à délivrer au moins une bétaine pouvant être sous forme de capsules, de tablettes, de liquide, de gel ou de paillettes. Cette composition permettant l'absorption d'au moins une bétaine d'une manière prédominante dans les parties supérieures du tractus gastro-intestinal. Ces formes pourront être utilisées selon la présente
30 invention afin de libérer de manière contrôlée au moins une bétaine.

DEMANDE RETIREE

10

- EP 1138320 décrit un mélange formulé d'acétate de polyvinyle et de polyvinylpyrrolidone ainsi que des excipients pouvant permettre de produire une forme flottante à libération contrôlée d'au moins une bétaine. Ces formes peuvent être produites par les procédés simples et montrent des forces mécaniques exceptionnelles. Ces formes pourront être utilisées selon la présente invention afin de libérer de manière contrôlée au moins une bétaine.

- Dans le cadre de la présente invention les formes flottantes comportant plusieurs compartiments enrobés par un ou plusieurs polymères et créant un relargage pulsatile tel que décrit dans Accudép® cores (Delsys Corp.) pourra être utilisé pour augmenter le temps de résidence dans le tractus gastro-intestinal, d'au moins une bétaine. Ces formes pourront être utilisées selon la présente invention afin de libérer de manière contrôlée au moins une bétaine.

15
Aucun de ces documents n'enseigne une forme à libération contrôlée flottante ou apte à devenir flottante, cette forme étant destinée à libérer de manière contrôlée au moins une bétaine en tant que principe thérapeutiquement actif (en particulier pour le traitement de troubles cardiovasculaires, des troubles thrombotiques, etc. et/ou pour prévenir de tels troubles), après administration orale.

Aucun de ces documents n'enseigne une forme à libération contrôlée flottante destinée à augmenter la biodisponibilité absolue d'au moins une bétaine en tant que principe thérapeutiquement actif, après administration orale.

25
Aucun de ces documents ne revendique une forme à libération contrôlée flottante destinée à augmenter la biodisponibilité absolue d'au moins une bétaine en tant que principe thérapeutiquement actif, après administration orale.

Aucun de ces documents n'enseigne une forme à libération contrôlée flottante destinée d'augmenter le temps de résidence dans le tractus gastro-intestinal d'au moins une bétaine

30

DEMANDE RETIREE

11

Aucun de ces documents n'enseigne une forme à libération contrôlée flottante destinée de contrôler et/ou augmenter en fonction du temps le relargage d'au moins une bétaine vers le flux sanguin

Aucun de ces documents n'enseigne une forme à libération contrôlée flottante
5 destinée de contrôler et/ou augmenter la quantité relarguée d'au moins une bétaine vers le flux sanguin

Le but de la présente invention est une forme à libération contrôlée flottante ou apte à devenir flottante dans l'organisme, destinée à libérer au moins une bétaine
10 après administration orale.

L'invention a donc entre autre pour objet une formulation orale à libération contrôlée destinée à libérer au moins une bétaine après administration orale, caractérisée en ce que ladite formulation comprend ou est associée à au moins un
15 moyen assurant une flottaison d'au moins une bétaine dans le tractus gastro-intestinal.

De façon avantageuse, pour l'homme, ladite formulation comprend ou est associée à une quantité efficace d'au moins un moyen assurant une flottaison d'au moins une bétaine dans le tractus gastro-intestinal, de manière à assurer une flottaison
20 d'au moins 50% en poids de la bétaine dans le tractus gastro-intestinal pendant au moins 3 heures, de préférence pendant au moins 6 heures, en particulier pendant au moins 9 heures, plus spécifiquement pendant au moins 12 heures après l'administration. Selon une forme préférée, ladite formulation comprend ou est associée à une quantité efficace d'au moins un moyen assurant une flottaison d'au
25 moins une bétaine dans le tractus gastro-intestinal, de manière à assurer une flottaison d'au moins 75% en poids de la bétaine dans le tractus gastro-intestinal pendant au moins 3 heures, de préférence pendant au moins 6 heures après l'administration. Selon une forme encore plus spécifique, ladite formulation comprend ou est associée à une quantité efficace d'au moins un moyen assurant
30 une flottaison d'au moins une bétaine dans le tractus gastro-intestinal, de manière

à assurer une flottaison d'au moins 85% en poids de la bétaine dans le tractus gastro-intestinal pendant au moins 3 heures après l'administration.

5 Selon un détail d'une formulation orale suivant l'invention, elle comprend ou est associée à un polymère physiologiquement acceptable, de préférence un polymère hydrophile, qui au contact des liquides et/ou des fluides gastriques est apte à former une forme, avantageusement gélatineuse et/ou gélifiée, dont la densité est inférieure à celle des fluides gastriques et/ou du contenu gastrique.

10 La formulation orale suivant l'invention peut se présenter sous la forme de capsules, de microcapsules, de comprimés, de tablettes, de sphéroïdes, de liquides, de gels ou de paillettes, éventuellement placés dans une enveloppe soluble au contact des sucs gastriques.

15 L'invention a encore pour objet l'utilisation d'au moins un moyen assurant une flottaison d'au moins une bétaine dans le tractus gastro-intestinal pour la préparation d'une formulation orale à libération contrôlée de bétaine, en particulier selon l'invention.

20 En particulier, l'invention a pour objet l'utilisation dudit moyen pour la préparation d'une formulation comprenant une bétaine et présentant au moins une caractéristique choisie parmi le groupe constitué de :

- augmenter le temps de résidence dans le tractus gastro-intestinal d'au moins une bétaine
- contrôler et/ou augmenter en fonction du temps le relargage d'au moins une bétaine vers le flux sanguin
- 25 - contrôler et/ou augmenter la quantité relarguée d'au moins une bétaine vers le flux sanguin
- contrôler et/ou augmenter la biodisponibilité d'au moins une bétaine, et
- 30 - combinaisons de telles caractéristiques.

DEMANDE RETIREE

13

Dans le champ de la présente invention diverses approches ont été poursuivies et revendiquées pour augmenter la rétention d'une bétaine dans le système gastro-intestinal soit : les systèmes équilibrés d'une façon hydrodynamique, systèmes non effervescents, systèmes effervescents, systèmes expansifs, systèmes bioadhésifs, 5 systèmes à hautes densités, systèmes et appareils retardant la vidange gastrique et systèmes flottants.

Dans un aspect particulier les systèmes et formulations pH dépendant pourront être utilisées ainsi que les formes hydrodynamiquement balancées.

- 10 Les polymères et copolymères seuls ou en combinaison utilisés dans la présente invention peuvent être de manière non limitative les suivants :

cellulose et ses dérivés, polyamide, polymère acrylique, polyvinylpyrrolidone, polyéthylène glycol, polystyrène, polyvinylalcool, vinyle chloride-vinyl acétate 15 copolymère, éthylène-vinyle acétate copolymère, vinyle chloride-propylène-vinyle acétate copolymère, polyvinylformal, polyvinylacétate, polybutadiène, polyvinylbutyral, polymides, polymères acryliques, polyesters, polyvinylpyrrolidone, amidon, polyéthylène glycols, polystyrène, polyvinylalcool, myristyl alcool et stéaryl alcool polymères, polyvinyle acétate, 20 polybutadiène, polyvinyle formol, polyvinylbutyral, vinyle chloride-vinyl acétate copolymère, éthylène-vinyle acétate copolymère, vinyle chloride-propylène-vinyle acétate copolymère, les polysaccharides hydrocolloïdes, les polycarbonate, polyacrylate, polyméthacrylate, copolymère acrylate-méthacrylate, phthalate d'acétate de cellulose, la cellulose d'éthyle et la cellulose de méthyle 25 hydroxypropyle, l'oxyde de polyéthylène, le glyceryl monostéarate, myristate de sodium, alkyl, la cellulose substituée, l'acide polyacrylique et leurs mixtures.

On pourra également utiliser des formulations à hautes densités afin d'avoir une densité plus grande que 1, ceci pour augmenter le temps de résidence gastrique.

- 30 Ceci peut être atteint en revêtant le médicament avec un matériel inerte lourd tel que sulfate de baryum, l'oxyde de zinc, le dioxyde de titane etc.

Dans un aspect de l'invention des polymères pourront être utilisés afin d'augmenter le temps de résidence dans le tractus gastro-intestinal d'au moins une bétaine. Les bétaines pouvant être liées, synthétisées et/ou combinées à ces polymères afin d'augmenter leurs temps de résidence dans le tractus gastro-
5 intestinal, et formulées dans des formes flottantes ou non.

Dans un aspect particulier de l'invention des polymères muco-adhésifs pourront être utilisés afin d'augmenter le temps de résidence dans le tractus gastro-intestinal d'au moins une bétaine. Les bétaines pouvant être liées, synthétisées et/ou
10 combinées à ces polymères muco-adhésifs afin d'augmenter leurs temps de résidence dans le tractus gastro-intestinal, et formulées dans des formes flottantes ou non.

Les lubrifiants qui peuvent être utilisés de manière non limitative sont les stéarates
15 d'aluminium, le calcium, le magnésium, l'étain, les silicates de magnésium, les stéarate de magnésium, les thixcins, les silicones et substances similaires et leurs mixtures.

Les substances possibles facilitant le flux qui peuvent être utilisées de manière non
20 limitative sont le talc, les colloïdes de silice, l'amidon, les microcristaux de cellulose et substances similaires et leurs mixtures.

Les binders qui peuvent être utilisés de manière non limitative amidons, alginates, carboxymethylcellulose ou polyvinylpyrrolidone et substances similaires et leurs
25 mixtures.

Les agents de bulking ou de consistance qui peuvent être ajoutés sont, par exemple, les agents de bulking inorganiques tel que les oxydes de magnésium et/ou d'aluminium et/ou de silicium, l'aluminium, le silicium, ou le carbonate de
30 titane ou carbonate de calcium, bicarbonate de sodium, les phosphates, chlorures de sodium et substances similaires et leurs mélanges.

Dans un aspect particulier de l'invention, le carbonate de calcium, bicarbonate de sodium, les phosphates, chlorures de sodium, leurs esters et substances similaires et leurs mélanges pourront être utilisés afin d'augmenter la biodisponibilité dans le tractus gastro-intestinal d'au moins une bétaine.

Dans le cadre de la présente invention la libération d'au moins une bétaine peut être accélérée par l'ajout de polymères qui sont librement solubles dans l'eau, et peut être également ralentie en ajoutant des substances qui sont très lipophiles ou des substances qui enflent dans l'eau ce qui mène à la formation de gel dans les pores de la matrice inerte et ainsi empêche la diffusion de cette bétaine en dehors de ladite matrice. Les exemples de substances formant de tels gels peuvent être dans le cadre de la présente invention les alginates, pectines, galactomannanes, carrageenans, dextrans, curdlan, pullulan, gellan, chitines, la gélatine, xanthates, hémicelluloses, les dérivées de cellulose tel que méthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxyéthylcellulose, carboxyméthylcellulose, dérivés d'amidon tel que l'amidon de carboxyméthyl, l'amidon dégradé, maltodextrins, l'acide de polyacrylique, l'acide de polyméthacrylique, l'acide méthacrylique d'acrylique copolymères acide, les alcools de polyvinyle, les glycols de polyéthylène de hauts poids moléculaires, les copolymères de polyoxyéthylène/ polyoxypropylène, hauts polyvinylpyrrolidones de poids moléculaires et leurs dérivés. Les substances lipophiles incluent, par exemple, les alcools gras tel que l'alcool stéaryle, les acides gras tel que l'acide stéarique, glycérides, esters acide gras et esters d'alcool gras, les polymères lipophiles tel que l'éthylcellulose, l'acétate de cellulose, l'ester méthacrylique ester copolymères acrylique, méthacrylique ester copolymères acide acrylique, phthalate d'acétate de cellulose, succinate d'acétate de cellulose, phthalate d'acétate de hydroxypropylméthylcellulose, succinate d'acétate d'hydroxypropylméthylcellulose. Les polymères solubles dans l'eau incluent, par exemple, glycols de polyéthylène, polyvinylpyrrolidone ou copolymères d'acétate de vinylpyrrolidone vinyle.

2003/0248
DEMANDE RETIREE

16

Les colorants qui peuvent être ajoutés sont des oxydes de fers, le dioxyde de titanium, les teintures de triphénylméthane, les teintures d'azo, les teintures de quinoléine, les teintures d'indigo, les caroténoïdes, les agents opacifiants tel que le
5 dioxyde de titanium ou tel que talc pour augmenter la transparence ou pour préserver les colorants.

Les substances qui augmentent la perméabilité de la membrane intestinale, connues de l'homme de l'art, pourront également être utilisées dans le cadre de la
10 présente invention, afin d'optimiser la quantité de passage d'au moins une bétaine vers le sang.

Les activateurs d'absorption pouvant être des gommes, des résines, des sels, ainsi que toute substance connue de l'homme du métier à cet effet.

15 Selon l'invention, les moyens tels que décrits dans la présente demande pourront être combinés de manière non limitative afin d'optimiser l'invention et l'efficacité des compositions et/ou formes revendiquées.

Les formes telles que revendiquées dans la présente invention pourront augmenter
20 le temps de résidence dans le tractus gastro-intestinal, d'au moins une bétaine, pendant 3 heures, 6 heures, 12 heures, 24 heures, 48 heures, 72 heures, 96 heures, une semaine, un mois.

Les gommes telles que celles issues du gellan, gomme carragheen, gomme karaya,
25 gomme tragacanth, gomme ghatti, glucomannan, gomme guar, gomme acacia, gomme haricot locuste, gomme xanthan, veegum, gomme gellan et dérivées tragacanth cellulose like, cellulose méthyle propyl hydroxy, cellulose propyl hydroxy, cellulose carboxymethyl et ses dérivées, pectines, lignine, chitines et ses dérivées, acides acryliques, agar, gélatine, alcool polyvinyle, carbomères tels que
30 les carbopols, ou leurs combinaisons pourront être utilisées comme bioadhésifs

DEMANDE RETIREE

17

et/ou substances améliorant le passage d'au moins une bétaine au départ du tractus gastro-intestinal vers la circulation sanguine .

Les substances générant un gaz peuvent produire le dioxyde de carbone ou le
5 dioxyde de soufre au contact avec le liquide gastrique. Les exemples de
générateurs de gaz qui peuvent être utilisés dans l'invention incluent les
générateurs de dioxyde de carbone, tel que carbonate de calcium ou le sodium
glycine carbonate, le bicarbonate tel que carbonate d'hydrogène de sodium ou
carbonate d'hydrogène de potassium, les générateurs de dioxyde de Soufre tel que
10 sulfite de sodium, bisulfite de sodium, metabisulfite de sodium, et les substances
similaires.

Le générateur de gaz réagit par simple contact avec le liquide gastrique pour
engendrer le dioxyde de carbone ou le dioxyde de soufre qui est emprisonné dans
la matrice ou le gel de la forme flottante, qui sous cet effet augmente de volume
15 flotte au dessus des fluides gastriques et libère de manière contrôlée au moins une
bétaine.

Selon l'invention la composition flottante peut contenir des diluants solubles ou
insolubles et de manière préférentielle dans l'eau. Les exemples de diluants
solubles dans l'eau qui peuvent être utilisés dans l'invention incluent mais de
20 manière non limitative le lactose, sucrose, mannitol et substances similaires. Les
exemples de diluants insolubles qui peuvent être utilisés dans l'invention actuelle
incluent mais de manière non limitative le phosphate de calcium dibasique,
l'amidon et les microcristaux de cellulose.

25 Les binders ou liants pharmaceutiquement acceptables tels que
Polyvinylpyrrolidone 30/90, Hydroxypropyl methylcellulose, et
hydroxypropylcellulose peuvent être utilisés dans la formulation actuelle. En plus
des ingrédients ci-dessus mentionnés, on pourra utiliser le dioxyde de silicium
colloïdal (Aerosil 200) comme lubrifiant, inclus dans la matrice. Préférentiellement le
30 stéarate de magnésium, l'acide stéarique, talc et le dioxyde de silicium colloïdal

DEMANDE RETIREE

18

,seuls ou en combinaisons peuvent être utilisés. On peut également inclure des antioxydants.

Les tablettes peuvent être revêtues d'un film qui se dissout rapidement afin de former le polymère soluble dans l'eau comme l'hydroxypropyl méthylcellulose, l'acrylate, la cellulose d'éthyle et/ou des excipients solubles dans l'eau.

Dans un autre aspect de l'invention les formes pourront être multicompartiments avec des profils et/ou des temps de désintégration différents. Ces compartiments avec des profils et/ou des temps de désintégration différents permettront, en cas de saturation du site d'absorption au niveau du tractus gastro-intestinal d'au moins une bétaine, de contrôler la quantité et/ou le moment où cette bétaine sera libérée afin qu'une absorption optimale se fasse sur ledit site. Dans un aspect de l'invention ces compartiments peuvent être remplacés par des couches successives de bétaines et de principes assurant la flottabilité et/ou l'adhérence dans le tractus gastro-intestinal.

15

Les termes " bétaine " et/ou " bétaines " employés dans la présente invention se réfèrent aux composés choisis dans le groupe consistant en des bétaines lipidiques, des lipides de bétaine, et/ou des bétaines de formule

$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+ - (\text{CH}_2)_n - \text{COO}^-$ avec n un nombre entier de 1 à 5, (préférentiellement la glycine bétaine $n = 1$), leurs sels pharmaceutiquement acceptables, leurs esters, leurs précurseurs et leurs mélanges.

Les termes " bétaines lipidiques " et " lipides de bétaine " se réfèrent aux lipides de bétaine et/ou bétaines lipidiques qui sont des éléments structuraux des membranes que l'on trouve communément dans les fougères, les mousses, les mycètes, les champignons, les amibes, les eucaryotes, les plantes sauvages et les algues. Les lipides de bétaine sont des glycérolipides non phosphoriques éthers liés, qui ressemblent par leur structure générale à la plus communément connue phosphatidylcholine. Les plus communs des glycérolipides contiennent une portion de diacyl glycérol à laquelle un groupe polaire est attaché. Ce groupe polaire peut être une portion carbohydrate comme dans les galactolipides très abondants dans les plantes ou un phosphorylester comme dans les glycéro

DEMANDE RETIREE

19

phospholipides, la classe lipidique la plus commune chez les animaux. Les lipides de bétaine représentent une troisième classe de glycérolipides dans lequel un alcool amine quaternaire est lié dans une liaison éther à la portion diacylglycerol. Ils peuvent être obtenus par extraction, biosynthèse ou par synthèse. Les lipides de

5 bétaines diacylglycerol- O-4' - (N, N, N- triméthyl) homoserine et une proche isoforme le diacylglycerol - O-2' - (hydroxyméthyl) (N, N, N- triméthyl)- β -alanine sont les plus communs.

Dans un aspect particulier de l'invention ces formes lipidiques pourront être préférées, du à leur meilleure biodisponibilité.

10 Dans un aspect particulier de l'invention les bétaines pourront être combinées ou synthétisées avec des lipides, des huiles ou des graisses et leurs mélanges.

Dans un aspect particulier de l'invention la forme flottante pourra être sous forme liquide, ladite forme liquide se gonflant au contact des sucs et/ou acides de l'environnement gastro-intestinal. Ce gonflement modifiant la densité de ladite

15 forme liquide afin de lui assurer la flottabilité.

Dans un aspect de l'invention les formes pharmaceutiques, pouvant être hydrodynamiquement balancées ou non, qui peuvent être réalisées appartiennent à la classe des matrices hydrophiles monolithiques. Ces formes matricielles sont

20 non-désintégrantes et non-digérables. La formulation homogène, contenue au départ dans une capsule de gélatine dure, est préparée à partir d'un ou plusieurs polymères hydrophiles.

Les formes décrites ne limitent pas le champ de l'invention et peuvent notamment

25 être combinées afin de réaliser l'invention

DEMANDE RETIREE

20

Exemples

Exemple 1

5 Comprimé flottant de bétaine

1,6 kg de bétaine, 1,6 kg de mélange formulé d'acétate de polyvinyle et polyvinylpyrrolidone dans la proportion 8:2 (Kollidon SR) et 0,02 kg de stéarate de magnésium a été passé par un tamis de 0,8 mm, mélangé dans un mélangeur
10 Turbula pendant 10 min. puis compressé dans une presse excentrique Korsch EKO afin de réaliser des comprimés biplans d'un poids de 650 mg. La force de compressive était 3,04 kN.

Les comprimés ont flotté immédiatement après addition à un fluide gastrique
15 simulé. La flottaison a persisté pendant 38 h.

Profil de libération d'un comprimé flottant	
Temps (h)	Quantité libérée (%)
0	0
1	15,6
2	23,1
4	37,7
8	52,3
12	65,0
18	83,6
24	98,2

20 Exemple 2

Comprimé hydroxypropylmethylcellulose flottant de bétaine

1,6 kg de bétaine, 1,6 kg de hydroxypropylmethylcellulose (Methocel K 100) et 0,02 kg de stéarate de magnésium a été passé par un tamis de 0,8 mm, mélangé dans un mélangeur Turbula pendant 10 min. puis compressé dans une presse excentrique Korsch EKO afin de réaliser des comprimés biplans d'un poids de 650 mg. La force de compressive était 2,05 kN.

Les comprimés ont flotté immédiatement après addition à un fluide gastrique simulé. La flottaison a persisté pendant 24 h.

Profil de libération d'un comprimé flottant	
Temps (h)	Quantité libérée (%)
0	0
1	12,7
2	21,4
4	36,2
8	58,3
12	66,9
18	79,5
24	92,6

Exemple 3

Comprimé Ester copolymère Acrylique flottant de bétaine

15

1,6 kg de bétaine, 1,6 kg Eudragit RS et 0,02 kg de stéarate de magnésium a été passé par un tamis de 0,8 mm, mélangé dans un mélangeur Turbula pendant 10 min. puis compressé dans une presse excentrique Korsch EKO afin de réaliser des comprimés biplans d'un poids de 650 mg. La force de compressive était 5,05 kN.

20 Les comprimés ont flotté immédiatement après addition à un fluide gastrique simulé. La flottaison a persisté pendant 37 h.

2003/0248

DEMANDE RETIREE

22

Profil de libération d'un comprimé flottant	
Temps (h)	Quantité libérée (%)
0	0
1	13,9
2	22,6
4	40,3
8	61,8
12	75,9
18	84,9
24	98,0

5 Exemple 4

Préparation d'un granulé à libération prolongée.

On effectue un mélange comprenant 38% d'un comprimable Eudragit RPL RTM ,
60% de bétaine anhydre, 1% de stearate de talc et 1% magnésium. Après
10 traitement dans un mélangeur Turbula T2C, le mélange a été compacté au moyen
d'un appareil EKO de Korsch à $40,000 \text{ N/cm}^2$, puis a été transformé en granulés au
moyen d'un granuleuse Erweka TG II S. Les granulés ont été ensuite triés au
moyen d'une vibreuse ne gardant que les fractions ayant un diamètre entre 100 et
150 μm . Les granulés ainsi obtenus pouvant entrer dans diverses préparations
15 notamment des gélules, des comprimés ou des gels.

2003/0248

DEMANDE RETIREE

23

Revendications

1. Formulation orale à libération contrôlée destinée à libérer au moins une
bétaine après administration orale, caractérisée en ce que ladite formulation
comprend ou est associée à au moins un moyen assurant une flottaison
d'au moins une bétaine dans le tractus gastro-intestinal.
2. Formulation orale suivant la revendication 1 pour l'homme, caractérisée en
ce que ladite formulation comprend ou est associée à une quantité efficace
d'au moins un moyen assurant une flottaison d'au moins une bétaine dans
le tractus gastro-intestinal, de manière à assurer une flottaison d'au moins
50% en poids de la bétaine dans le tractus gastro-intestinal pendant au
moins 3 heures, de préférence pendant au moins 6 heures, en particulier
pendant au moins 9 heures, plus spécifiquement pendant au moins 12
heures après l'administration.
3. Formulation orale suivant la revendication 2, caractérisée en ce que ladite
formulation comprend ou est associée à une quantité efficace d'au moins
un moyen assurant une flottaison d'au moins une bétaine dans le tractus
gastro-intestinal, de manière à assurer une flottaison d'au moins 75% en
poids de la bétaine dans le tractus gastro-intestinal pendant au moins 3
heures, de préférence pendant au moins 6 heures après l'administration.
4. Formulation orale suivant la revendication 3, caractérisée en ce que ladite
formulation comprend ou est associée à une quantité efficace d'au moins
un moyen assurant une flottaison d'au moins une bétaine dans le tractus
gastro-intestinal, de manière à assurer une flottaison d'au moins 85% en
poids de la bétaine dans le tractus gastro-intestinal pendant au moins 3
heures après l'administration.
5. Formulation orale suivant l'une quelconque des revendications
précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend ou est associée à un
polymère physiologiquement acceptable, de préférence un polymère
hydrophile, qui au contact des liquides et/ou des fluides gastriques est apte
à former une forme, avantageusement gélatineuse et/ou gélifiée, dont la

2003/0248
DEMANDE RETIREE

24

densité est inférieure à celle des fluides gastriques et/ou du contenu gastrique.

- 5 6. Formulation orale suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme de capsules, de microcapsules, de comprimés, de tablettes, de sphéroïdes, de liquides, de gels ou de paillettes, éventuellement placés dans une enveloppe soluble au contact des sucs gastriques.
- 10 7. Utilisation d'au moins un moyen assurant une flottaison d'au moins une bétaine dans le tractus gastro-intestinal pour la préparation d'une formulation orale à libération contrôlée de bétaine, en particulier selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.
- 15 8. Utilisation suivant la revendication 7 pour la préparation d'une formulation comprenant une bétaine et présentant au moins une caractéristique choisie parmi le groupe constitué de :
- augmenter le temps de résidence dans le tractus gastro-intestinal d'au moins une bétaine
 - contrôler et/ou augmenter en fonction du temps le relargage d'au moins une bétaine vers le flux sanguin
 - contrôler et/ou augmenter la quantité relarguée d'au moins une bétaine vers le flux sanguin
 - contrôler et/ou augmenter la biodisponibilité d'au moins une bétaine, et
 - combinaisons de telles caractéristiques.
- 20

2003/0248

DEMANDE RETIREE

25

Abrégé

FORMULATIONS FLOTTANTES ET AUTRES





5

Formulation orale à libération contrôlée destinée à libérer au moins une bétaine après administration orale, caractérisée en ce que ladite formulation comprend ou est associée à au moins un moyen assurant une flottaison d'au moins une bétaine
10 dans le tractus gastro-intestinal.

Buoyant formulations of betaine**Publication number:** US2006034918**Publication date:** 2006-02-16**Inventor:** MESSADEK JALLAL (BE)**Applicant:****Classification:**

- **International:** A61K9/20; A61K9/00; A61K9/52; A61K9/56; A61K9/58;
A61K31/205; A61K9/00; A61K9/20; A61K9/52;
A61K31/185;

- **European:** A61K9/00M18F; A61K31/205

Application number: US20050251737 20051017**Priority number(s):** BE20030000248 20030417; WO2004BE00053
20040418**Also published as:** WO2004091601 (A1) EP1615632 (A1) EP1615632 (A0) EP1615632 (B1)[Report a data error here](#)**Abstract of US2006034918**

An oral control release formulation for releasing at least one betaine after oral administration to a human, said formulation comprising at least one pharmaceutically acceptable means ensuring an at least partial floating of the formulation releasing at least one betaine in the gastro-intestinal tractus.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide